FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1907 — THÈSE — N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 27 Novembre 1907, à 1 heure

PAR

Jean CREMER

Ancien interne de Saint-Lazare

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DE LA BLENNORRAGIE

Président : M. ROGER, *professeur*

Juges { MM. GAUCHER, *professeur*
MACAIGNE, *agrégé*
SICARD, *agrégé*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS
LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET
1, rue Casimir-Delavigne, 1

1907

36708

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	**M. DEBOVE**
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	DEJERINE BRISSAUD
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	CORNIL
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	QUENU
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Gilbert BALLET
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	HAYEM DIEULAFOY DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	LE DENTU BERGER RECLUS SEGOND
Clinique ophtalmologique	De Lapersonne
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD BAR
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice.

MM.

AUVRAY	CUNEO	LANGLOIS	NICLOUX
BALTHAZARD	DEMELIN	LAUNOIS	NOBECOURT
BRANCA	DESGREZ	LECENE	OMBREDANNE
BEZANÇON (Fer.)	DUPRÉ	LEGRY	POTOCKI
BRINDEAU	DUVAL (Pierre)	LENORMANT	PROUST
BROCA	GOSSET	LŒPER	RENON
BRUMPT	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
CARNOT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL, chef des travaux anat.
CASTAIGNE	JEANSELME	MARION	
CLAUDE	JOUSSET	MORESTIN	SICARD
COUVELAIRE	LABBE (Marcel)	MULON	ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

Médecin de la Charité

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée

Au moment de mettre la dernière main à ce modeste travail qui marque la fin des études médicales, en jetant un regard en arrière sur le chemin parcouru, l'on songe à tous les enseignements, à tous les conseils donnés et, à la joie d'achever la besogne commencée, s'ajoute celle de dire quelle profonde reconnaissance nous gardons à tous nos maîtres qui, en nous aidant, nous ont permis d'arriver jusque-là.

Nous remercions donc de tout cœur nos maîtres dans les hôpitaux de Paris, MM. les Drs Galliard, Ménétrier, Netter, Walther, Arrou, MM. les professeurs Pozzi et Roger.

Nous remercions tout particulièrement M. le Dr Oberlin dont nous avons eu l'honneur d'être l'interne pendant deux ans à Saint-Lazare et qui a été pour nous un maître éclairéet un conseiller affectueux.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

Traitement de la Blennorragie

INTRODUCTION

« Si je dois aller en enfer, disait Ricord, je sais le supplice qui m'attend : c'est de me voir entouré de blennorragiens m'obsédant de leurs lamentations, de leurs instances pour obtenir guérison. » Cette boutade du maître de la vénéréologie exprime bien les difficultés que l'on éprouve si souvent dans le traitement de la blennorragie. Les médications les plus variées ont été, avec des succès divers, dirigées contre cette affection ; il n'est presque pas de substances qui n'aient été employées, soit comme traitement local, soit comme médication interne, et pourtant la thérapeutique de la blennorragie est encore un des points les moins connus de son histoire.

Nous n'avons pas, dans ce travail modeste, la prétention d'étudier en détail tous les traitements qui ont été préconi-

sés contre la blennorragie. Nous nous bornerons à exposer sommairement les traitements actuellement les plus en usage, en nous étendant particulièrement sur trois médicaments dont l'administration simultanée nous a donné des résultats très encourageants et qui, expérimentalement, nous ont paru avoir une influence toute particulière sur le développement du gonocoque.

D'une façon générale, on peut traiter la blennorragie, soit en introduisant dans le canal urétral des substances modificatrices, soit en administrant par la voie gastrique des médicaments qui, s'éliminant par l'urine, ou bien agissent comme antiseptiques, ou bien jouissent de propriétés spéciales sur l'inflammation urétrale.

Ces deux modes de traitement, traitement local et médication interne, sont le plus souvent combinés dans la pratique courante, mais les opinions varient sur la prédominance que l'on doit donner à tel ou tel mode de traitement.

CHAPITRE PREMIER

TRAITEMENT LOCAL

« Jusqu'à un temps très rapproché, jusqu'à ce que les résultats de l'antisepsie en chirurgie aient indiqué une voie nouvelle pour le traitement des maladies infectieuses, la blennorragie était justiciable des procédés banaux dirigés contre l'inflammation, quel qu'en fût le siège. En agissant ainsi, les antivirulistes étaient logiques, puisque la blennorragie était, à leurs yeux, le résultat d'une cause quelconque d'irritation. Leurs doctrines, contestées en théorie par quelques-uns comme Diday, Rollet, s'étaient imposées à la pratique de ces adversaires. Le traitement prétendu antiphlogistique était la base de la thérapeutique antiblennorragique.

« Les prescriptions de Diday étaient restées classiques, presque jusqu'à nos jours. Tant que la douleur, les phénomènes fonctionnels étaient ceux de la période d'état, il fallait « laisser couler ».

« Le malade était gorgé de prétendus émollients, tisanes abondantes et variées, il prenait des bains fréquents, ne buvait que de l'eau, mangeait à peine. Après trois semai-

nes environ, la période de déclin se dessinait, Diday se décidait alors à couper l'écoulement.

« Des balsamiques à l'intérieur, des injections astringentes devaient pourvoir à cette indication...

« Depuis Diday, la découverte du gonocoque, les bienfaits très exagérés des préparations antiseptiques en chirurgie, devaient modifier la thérapeutique de la blennorragie. Fatalement le médecin devait tenter de traiter le canal suppurant comme une plaie quelconque par l'application d'agents microbicides sur toute la surface infectée. Cette conception fit reléguer à l'arrière-plan les médicaments, les balsamiques ; les topiques furent seuls considérés comme répondant, par leur action, à la conception pathogénique de la blennorragie. » (Augagneur et Carle, *Précis des Maladies vénériennes.*)

Le traitement local peut être abortif ou curatif suivant le moment où le traitement est commencé. Diday distingue à ce point de vue deux états, l'état abortable et l'état irrépressible. Dans le premier état on peut songer à enrayer brusquement l'infection, à la supprimer, lorsque la blennorragie est au premier jour de la période de début. Passé ce délai, la malade passe à l'état irrépressible ; à ce moment, d'après Diday, il n'y a aucune intervention thérapeutique capable d'arrêter l'intervention blennorragique.

Le traitement abortif a été préconisé par Diday (1) et fortement défendu par Janet (2). Deux méthodes se pro-

1. Diday. « Traitement local antiparasitaire de la blennorragie. » *Lyon médical*, 1884 et *Bulletin médical*, 1891.

2. Janet. *Annales de Dermatologie*, 1896.

posent de faire avorter la blennorragie. L'une, la plus ancienne, est la méthode des caustiques à doses fortes (injection de 6-7 centimètres cubes de nitrate d'argent à 5 0/0 — instillation de 10 centimètres cubes d'une solution de sublimé au centième). L'autre méthode, dite de Janet, emploie les antiseptiques à doses faibles et fréquentes (nitrate d'argent, sublimé, salicylate de soude et surtout permanganate de potasse dont les recherches de Janet ont contribué à affirmer la supériorité).

En pratique, les occasions de recourir à l'abortion sont très rares, puisque l'avortement ne peut être réalisé, à proprement parler, que tant que la blennorragie n'est pas cliniquement constituée, c'est-à-dire tout à fait au commencement de la période de début. « Il est encore temps, dit Diday, si la faible sécrétion est à peine colorée et plutôt muqueuse que purulente ; si les bords du méat, non tuméfiés, sont à peine teintés d'une rougeur érythémateuse. Tout au contraire, la sécrétion fournit-elle, dans l'espace de deux ou trois heures une goutte bien formée, ce liquide est-il purulent ; le pourtour du méat offre-t-il le plus léger degré de gonflement œdémateux, il est déjà bien tard. »

Or, il est rarement donné au médecin d'observer la vraie blennorragie à cette phase de son évolution et, quand on trouve un écoulement de quelque date sous cette forme muqueuse, il est fort probable qu'il s'agit d'urétrite simple non gonococcique et que ce sont là presque les seules chaudepisses où le nitrate d'argent et le sublimé exercent une action abortive.

Enfin, de l'aveu même de son promoteur, si les moyens

suppressifs d'emblée produisent quelquefois une amélioration immédiate, ils conduisent la plupart du temps à la chronicité.

Une fois la blennorragie arrivée à la période d'état, le traitement local peut être pratiqué de deux manières, soit par les injections, soit par les grands lavages de l'urètre. Avant l'emploi des grands lavages, on se servait uniquement d'injections, surtout de la solution de sulfate de zinc préconisée par Ricord et dont la formule est la suivante :

Sulfate de zinc.....	1
Tanin.....	2
Teinture de cachou.....	ââ 3
Laudanum de Sydenham.....	
Eau de roses.....	200

Depuis la découverte de Neisser on a utilisé un grand nombre de substances antiseptiques parmi lesquelles le permanganate de potasse a conquis la préférence des praticiens. On a employé également la résorcine, le sulfate de quinine, l'ichthyol, l'acide picrique, le sous-nitrate de bismuth, les différentes préparations organiques d'argent, l'argentamine, l'itrol, le protargol surtout, fortement défendu par Neisser.

Les grands lavages de l'urètre, permettant d'atteindre le canal dans toute son étendue, sont aujourd'hui préférés aux injections. Les mêmes agents antiseptiques utilisés dans les injections peuvent servir aux lavages. Cette méthode des grands lavages, tant vantée au début par ceux qui l'ont préconisée, n'a pas donné dans tous les cas

des résultats très heureux et l'on peut faire à cette méthode des grands lavages, comme d'ailleurs à toutes les méthodes qui veulent traiter la blennorragie par l'application directe sur l'urètre de substances modificatrices et antiseptiques, les critiques suivantes :

1° Il est impossible de traiter la blennorragie au début d'une manière efficace. En dehors des circonstances extrêmement rares, où le malade arrive dès les premiers jours de sa blennorragie, l'expérience a montré qu'il fallait, pour entreprendre un traitement local, attendre la disparition de l'état aigu. Le vieux traitement méthodique, antiphlogistique d'abord, puis lavages, s'impose de nouveau à la majorité des praticiens. Finger, recommandant de n'employer le traitement local que lorsque la blennorragie a dépassé son acmé, base sa ligne de conduite sur l'opinion suivante : l inflammation et la suppuration sont des phénomènes de défense et il ne faut point enlever à la nature ses armes de médication. Il serait plus exact de dire que nous sommes désarmés en présence des accidents aigus du début ;

2° La méthode antiseptique, en particulier la méthode des grands lavages, nécessite un traitement de longue durée, que le malade ne peut pratiquer sur lui-même sans dangers.

3° Tous les traitements locaux ne peuvent que laver l'urètre, de l'extérieur vers l'intérieur, d'où les dangers de transports des germes pathogènes de l'urètre antérieur, où ils sont primitivement localisés, vers l'urètre postérieur. L'on voit très souvent les grands lavages déterminer des poussées congestives du côté de l'urètre postérieur, ame-

ner les douleurs, la pollakiurie, tout le cortège symptomatique de l'urétrite postérieure aiguë. Guiard a vu souvent la rétention, la prostatite et l'orchite directement déterminées par les grands lavages.

4° D'autre part, l'on sait qu'à la période de déclin de la blennorragie, au moment de l'élimination terminale des gonocoques, le microscope montre une prédominance de cellules épithéliales sur les globules purulents, il s'agit donc à ce moment d'une mue épithéliale plutôt que d'une suppuration. La continuation systématique des grands lavages peut, en augmentant la desquamation épithéliale, contribuer à prolonger cet écoulement muqueux et à faire croire à une non guérison du processus infectieux.

5° Enfin et surtout la méthode locale antiseptique, si séduisante en théorie, est en contradiction avec nos connaissances anatomo-pathologiques et, en particulier, avec les notions que nous possédons des localisations du gonocoque. « Le gonocoque n'est pas établi en surface ; très rapidement il pénètre les couches épithéliales, s'introduit dans les mailles du tissu conjonctif sous-épithélial et dans les lacunes et les vaisseaux lymphatiques. Un courant liquide traversant l'urètre ne peut avoir aucune action directe sur les micro organismes profonds. Que dans les premières heures de l'infection, quand la migration du gonocoque en profondeur n'est pas encore effectuée, le lavage puisse supprimer l'infection parce qu'il entre en contact avec la totalité des éléments infectés, c'est possible, mais plus tard l'agent antiseptique n'atteint qu'une quantité insignifiante, la moins tenace, des organismes virulents. » (Augagneur, *loco citato.*)

CHAPITRE II

TRAITEMENT PAR LES MÉDICATIONS INTERNES

Des considérations ci-dessus, sur les inconvénients et sur l'inefficacité relative du traitement local, nous pouvons conclure avec Augagneur que « le problème consiste à trouver une substance gonococcide et à l'introduire dans la profondeur des tissus, partout où se cultive le gonocoque. Il est évident que cette mise en contact de l'agent antivirulent avec le virus ne peut se faire par la voie urétrale, après ce que nous venons de rappeler sur la situation du microbe pathogène dans la paroi urétrale. Le procédé chirurgical doit céder le pas au procédé médical : le véhicule du médicament sera l'appareil circulatoire après introduction par la voie gastrique. » (Augagneur).

Deux groupes de substances tendent à réaliser ce but ce sont les balsamiques et les antiseptiques internes.

§ 1. — *Les balsamiques*

Le traitement interne de la blennorragie par les balsamiques, copahu, cubèbe, santal, était universellement

prescrit, il y a peu d'années, et compte encore de nombreux partisans.

Ils exercent leur influence par l'intermédiaire de l'urine chargée de l'huile et de la résine qui les constituent. La démonstration de leur action locale a été faite par Ricord qui a vu des individus avec une large fistule urétrale laissant passer l'urine en entier, et une blennorragie siégeant à la fois en deçà et au delà de la fistule guéris, sous l'influence des balsamiques, de leur blennorragie profonde, tout en conservant la blennorragie de la partie libre du canal située au-devant de la fistule, c'est-à-dire de celle qui, n'ayant pas été traversée par l'urine chargée des principes actifs du balsamique, n'avait pas pu en éprouver l'action directe.

Mais à côté de ces effets heureux sur la blennorragie tous les balsamiques ont de tels inconvénients que l'on est souvent contraint d'en interrompre l'administration. Aucun n'a échappé à de justes et sévères critiques.

I. — *Le copahu.* — Suc oléo-résineux qui provient d'incisions pratiquées sur le tronc de plusieurs arbres de la famille des légumineuses. Il passe pour un des meilleurs balsamiques. Augagneur le prescrit dès le début de la blennorragie. Il cause cependant bien des désagréments.

A doses thérapeutiques il agit comme irritant du tube gastro-intestinal, provoque des nausées, des vomissements, des coliques et de la diarrhée, de l'inappétence. Il s'élimine partiellement par la voie pulmonaire et la peau. L'élimination par les voies respiratoires communique à l'haleine une odeur caractéristique « haleine plus redoutée par celui qui l'exhale que par celui qui la flaire » (Gü-

bler). L'élimination par la peau donne aux sueurs une odeur caractéristique, elle a quelquefois aussi pour effets de provoquer une éruption cutanée qui peut revêtir diverses formes : érythème, roséole, papules, miliaire rouge, éruptions scarlatiniformes.

Enfin son action sur le rein est peut-être nocive et peut donner lieu à des urines albumineuses et sanglantes. « On rencontre souvent, dit Fournier, des douleurs rénales assez vives dans le cours de la blennorragie, mais elles tiennent à une des causes que voici. Ou bien, ce sont des douleurs prodromiques d'une épididymite ou d'une orchite, ou bien elles tiennent à l'action du copahu sur le rein. Les dernières sont quelquefois très vives, intolérables et nécessitent la suppression du traitement. Du reste elles cessent aussitôt qu'on interrompt l'administration du copahu. »

Trousseau et Pidoux, dans leur *Traité de Thérapeutique*, s'expriment ainsi. « Le copahu est un remède utile. Toutefois il échoue trop souvent dans le traitement de la blennorragie. Disons aussi que lorsqu'on s'opiniâtre dans son emploi, les malades finissent par contracter des dyspepsies et des gastrites d'une curation très difficile... Les malades qui prennent longtemps du copahu maigrissent, pâlissent et conservent souvent trop longtemps les traces trop durables de cette sorte d'intoxication. »

II. — *Le cubèbe.* — Le cubèbe ou poivre cubèbe, fruit desséché du Piper cubeba a à peu près les mêmes effets que le copahu, mais est mieux toléré. Il peut cependant irriter les voies urinaires et provoquer des douleurs lombaires, parfois de l'hématurie.

Pris à haute dose, il détermine une soif vive, une sen-

sation de chaleur à l'épigastre et de la céphalalgie. Sur l'appareil pulmonaire il n'a que peu d'effets et provoque très rarement sur la peau une légère éruption érythémateuse.

III. — *Le santal.* — Le santal est un des balsamiques les mieux tolérés, mais son action antiblennorragique est très variable. Nous verrons plus loin ce qui explique cette variabilité dans les effets thérapeutiques.

Par distillation du santal blanc on obtient une huile volatile, liquide oléagineux, limpide, presque incolore, à peine ambré. La densité de cette essence est de 0,85, elle bout à 288 degrés, dévie à gauche le plan de polarisation de la lumière est presque insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme.

Le bois de santal en nature appartient à une très ancienne thérapeutique ; il paraît avoir été très en honneur chez les Arabes qui le connaissent sous le nom de Sandal, mot que l'on a fait dériver de l'indou *chandana*, laissant à supposer que les prêtres de l'Inde auraient, longtemps avant les peuples orientaux, connu et utilisé les propriétés du bois de Santal. (*Dictionnaire Dechambre.*)

La médecine arabe le donnait en décoction et nos vieilles pharmacopées, héritières des formules des Arabes donnaient ce bois comme un sudorifique.

« Ce n'est pas dans l'héritage des Arabes civilisés que nous avons trouvé l'usage du santal, c'est dans la pratique empirique des naturels d'Amboine (îles Moluques). C'est d'eux que vint, en Hollande, la connaissance d'un secret très usité contre une maladie qui paraît être particulièrement fréquente aux îles Moluques, la blennorragie. Le Dr Rumphius, d'Amsterdam, en 1750, recueillit la

recette de quelques-uns de ces voyageurs comme la Hollande en comptait tant alors et déclare que « Santalum contritum ac per multos dies cum aqua propinatum curavit æque feminis ac viris gonorrheam virulentam ». (*Dictionnaire Dechambre*).

Retiré de l'oubli en 1866 par Henderson, le santal fut dès lors employé sous forme d'essence retirée par distillation du bois de santal. Pour Henderson l'essence de Santal est un médicament inoffensif, agréable aux malades et exerçant sur l'estomac une action stimulante : il ajoutait avoir toujours observé au bout de quarante-huit heures une amélioration réelle de la blennorragie, et il regardait ce médicament comme beaucoup supérieur au copahu et au cubèbe.

Peu de temps après, Panas résumant une quinzaine d'observations favorables, recommandait à la Société de Chirurgie l'emploi du santal.

Le santal cependant a très souvent des inconvénients sérieux. S'il ne provoque pas comme le copahu des accidents cutanés ou pulmonnaires, son action sur l'estomac est souvent nocive, enfin il provoque souvent, comme les autres balsamiques, des douleurs lombaires et de l'albuminurie.

Donc, à côté de ses propriétés gonococcides réelles, le santal a un double inconvénient, sa grande variabilité dans ses effets, son action nocive sur le rein.

Ce double inconvénient nous paraît tenir à deux causes :

En premier lieu le santal n'est pas un corps simple, mais un composé de produits multiples et variables.

D'autre part l'essence est fréquemment falsifiée ; on

ajoute, en effet, aux essences de santal de l'huile de ricin, de l'essence de cèdre, de l'essence de copahu, du baume de gurjun. Tous ces produits sont une source d'inefficacités qui s'ajoute à celle due à la variété d'espèces de bois employés.

Aussi y a-t-il intérêt à substituer à ce produit complexe et si souvent falsifié un corps chimiquement bien défini qui paraît être le principe actif de l'essence de santal, le santalol.

IV. — *Le santalol* β. — Chapoteaux, le premier, en 1882, montre que l'essence de santal est composée principalement, 30 à 90 0/0 suivant les essences, d'un corps à fonction alcoolique le santalol $C^{15}H^{26}O$, qui est un alcool sesquiterpénique.

Parry, en 1895, donne une méthode de dosage du santalol.

Schimmel (1) perfectionne la méthode de dosage et donne le premier un mode d'extraction de cet alcool : on chauffe l'essence de santal pendant une heure au bain-marie à 80 degrés avec une quantité équimoléculaire d'anhydride phtalique et de benzol, on agite les éthers formés avec de la soude, on dissout dans l'eau, on régénère les alcools en saponifiant par de la potasse alcoolique, on lave et on rectifie par distillation.

Soden et Müller (2) ont estrait de l'essence de santal le santalol $C^{15}H^{26}O$, mélange d'alcools isomériques et lévogyres

1. Schimmel, *Octoberichter*, 1895, 41.

2. Soden et Muller, *Pharmaceutische Zeitung*, t. XLIV, p. 258.

constituant, selon eux, 90 0/0 de l'essence de santal ; ils ont trouvé également dans cette essence un carbure sesquiterpénique, le *santalène* $C^{15}H^{24}$, le *santène* $C^{9}H^{14}$, l'acide térésantalique.

Les recherches les plus complètes et les plus importantes ont été faites par Guerbet (1) qui confirma les travaux de Soden et Müller et fit l'étude chimique complète du santalol. Pour isoler les différents corps qui constituent l'essence de santal, on saponifie par la potasse alcoolique les éthers qu'elle renferme. Le produit de la saponification est lavé, desséché, puis soumis à la distillation fractionnée sous pression réduite.

On arrive ainsi à séparer :

1° Deux carbures isomères, C^{15} H^{24}, qui passent à la distillation entre 110 degrés et 180 degrés sous 38 millimètres de pression. On les distingue par leurs points d'ébullition et on les désigne sous les noms de santalène α et β. Ce sont des carbures sesquiterpéniques, liquides, huileux, d'odeur faible.

2° Un mélange d'alcools sesquiterpéniques C^{15} H^{26} O, les santalols α et β, qui distillent entre 180 degrés et 200 degrés et diffèrent par leurs pouvoirs rotatoires.

3° Une aldéhyde de formule C^{15} H^{24} O, le santalal.

4° Un acide de formule C^{15} H^{24} O, l'acide santalique.

5° Un acide de formule C^{10} H^{14} O^{2} l'acide térésantalique

Guesbet sépara les santalols α et β par distillation sous

1. Guerbet. Notes présentées à l'Académie des Sciences par M. Moissan, le 12 février 1900 et le 14 mai 1900.
Journal de Pharmacie et de Chimie, 1900.

pression réduite ; après un grand nombre de fractionnements il obtint séparément le santalol α et le santalol β.

Santalol α. — Point d'ébullition à 162 à 163 degrés sous 13 millimètres de pression ou 300 à 301 degrés à la pression ordinaire.

Densité = 0,9854 à 0 degré.

Dévie à droite le plan de polarisation de la lumière [α] D = — 1°20.

Santalol β. — Point d'ébullition à 170 à 171 degrés sous 14 millimètres ou 309 à 310 degrés à la pression ordinaire.

Densité = 0,9879 à 0 degré.

Dextrogyre [α] D = — 50 degrés.

Le santalol β, *le seul actif*, est un liquide huileux, incolore, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther.

Ducoudray, dans sa thèse, a étudié l'action du santalol sur la blennorragie et il conclut ainsi :

Chez l'homme, l'écoulement change rapidement d'aspect, il devient muqueux, plus clair, et en même temps, diminue considérablement d'abondance pour se tarir dans un temps qui n'excède jamais huit jours. Bien des fois même l'amélioration est très notable dès la première ou la seconde miction qui suit l'administration du santalol.

Par l'examen bactériologique pratiqué chaque jour et même deux fois par jour, on peut suivre les progrès et constater la guérison.

En dehors de la blennorragie, l'action du santalol est

---

1. Ducoudray, *Le santalol β dans le traitement de la blennorragie*. Thèse de Paris, 1900.

très manifeste dans les cystites : rapidement les douleurs terminales de la miction, la fréquence des besoins diminuent ou disparaissent, sans préjudice des résultats favorables obtenus du côté de l'urètre.

Dans la période chronique de la blennorragie, on obtient aussi de bons résultats de l'emploi du santalol, mais leur rapidité dépend des conditions d'ancienneté de l'écoulement, de son contenu microbien ou aseptique, et de l'état anatomique de la muqueuse urétrale.

Dans toutes les observations ayant trait à son emploi, Ducoudray n'a jamais trouvé de motif capable d'en faire suspendre l'usage. Il ne suscite aucune douleur lombaire et s'emploie à doses minimes, puisqu'on ne dépasse jamais dans une journée la dose de 3 grammes.

Ce qu'il y a de plus important peut-être dans son emploi c'est qu'il n'a pas d'action nocive sur le rein et que l'on ne l'a jamais vu provoquer d'albuminurie.

Des expériences faites sur des lapins, il résulte que les urines recueillies et analysées chaque jour n'ont jamais présenté la moindre trace d'albumine et les animaux se sont toujours bien portés. A l'autopsie l'on ne peut relever aucune lésion rénale.

§ 2. — *L'Urotropine* (1)

L'urotropine fut préparée pour la première fois en 1860 par Buttlerow qui l'obtint en faisant passer un courant de gaz ammoniac sec sur de la poudre de dioxyméthylène.

---

1. Nous avons, pour la rédaction de ce chapitre de notre thèse, fait de nombreux emprunts au travail très complet que

L'étude qu'il fit de ce nouveau corps qu'il dénomma d'après sa composition hexaméthylène tétramine, était une étude purement chimique. Comme il était alors impossible de soupçonner les services que l'hexaméthylène-tétramine était appelée à rendre par la suite, elle n'avait frappé l'attention de personne et les médecins ignoraient même son existence.

Ce n'est qu'en 1894, que Nicolaïer, de Gœttingue, eut l'idée d'en faire l'objet de recherches expérimentales et cliniques. C'est lui qui remplaça l'ancienne dénomination de Buttlerow et nomma le nouveau corps utropine (de οὖρον urine et τρέπειν modifier), indiquant ainsi le pouvoir qu'il possède à un si haut degré de modifier les urines pathologiquement altérées. Les recherches de Nicolaïer publiées dans une série de mémoires parus entre 1894 et 1901 (1) furent l'origine de travaux très nombreux qui, confirmant

---

M. Guiard a publié en 1905 dans les *Annales des maladies des organes génito-urinaires*, La valeur thérapeutique de l'urotropine et de l'helmitol.

1. Nicolaïer. Sur l'emploi thérapeutique de l'urotropine. *Centralblatt für die medic. Wissenschaften*, 1894.

Id. Sur l'emploi thérapeutique de l'urotropine. *Deutsche medicinische Wochenschrift*, 1895.

Id. Sur le traitement de la cystite avec fermentation ammoniacale de l'urine par l'urotropine. *Der Aerztlische Praktiker*, 1897.

Id. Expériences cliniques sur l'urotropine. *Zeitschrift für Klinische Medizin*, 1899.

Id. Etude expérimentale et clinique sur l'urotropine et l'helmitol. *Deutschen Arch. für Klinische Medizin*, 1904.

Id. Action de l'urotropine sur les maladies des voies urinaires et particulièrement de la vessie. Edition Cotti, 1901.

les données exprimées par Nicolaïer, mirent en lumière les avantages thérapeutiques nombreux de cette substance nouvelle que le savant professeur de Gœttingue venait de tirer de l'oubli.

Propriétés physiques et chimiques. — L'urotropine, que Buttlerow préparait primitivement en faisant passer un courant de gaz ammoniac sur de la poudre de dioxyméthylène, se prépare actuellement en faisant passer un courant de vapeurs de formol dans l'ammoniaque concentré.

La formule de la réaction est la suivante:

$$6\,CH^2O + 4\,AzH^3 = C^6H^{12}\,AzH^4 + 6\,H^2O$$

Les avis au point de vue de sa constitution définitive sont encore partagés mais on peut admettre qu'elle est une combinaison d'aldéhyde formique avec l'ammoniaque.

C'est un corps incolore, transparent, cristallisé en rhomboïdes très brillants et très stables quand il est conservé à l'abri de l'humidité ; ayant un goût d'abord sucré qui devient ensuite légèrement amer. Très soluble dans l'eau à la température ordinaire (81,3 0/0), beaucoup moins dans l'alcool (14 0/0 à froid, 7 0/0 à chaud).

L'urotropine se combine très facilement avec les acides pour former des sels. Elle se combine également avec d'autres corps, notamment avec le brome. Cette combinaison avec le brome est utilisée pour la recherche de l'urotropine. Si, à une urine non albumineuse chargée d'urotropine, on ajoute quelques gouttes d'eau bromée, on détermine un précipité jaune orangé qui se dissout si l'on agite le tube, mais se reforme par l'addition d'une nouvelle quantité de réactif. L'eau bromée peut, avec une urine

albumineuse non chargée d'urotropine, donner un précipité jaunâtre qui pourrait être confondu avec celui que donne l'urotropine. Par conséquent avant de rechercher l'urotropine dans une urine, il faut préalablement faire disparaître l'albumine que cette urine pourrait contenir.

Actions physiologique et thérapeutique. — L'urotropine s'élimine très rapidement par l'appareil urinaire où elle arrive très rapidement en nature et sans avoir subi aucune modification.

D'après Nicolaïer on peut déceler sa présence dans l'urine quinze minutes après l'ingestion. D'après Casper on pourrait même déceler sa présence dix minutes après l'ingestion. La durée de l'élimination varie avec la quantité de médicament absorbée, en général l'élimination dure de quinze à trente heures. Cependant Casper en aurait trouvé, mais une fois seulement quinze jours après la suppression du remède.

Au point de vue thérapeutique l'urotropine jouit de trois propriétés importantes (Manquat) :

1° Elle dissout l'acide urique qu'elle entraîne dans l'urine et même l'urine des malades soumis à son usage devient capable de dissoudre *in vitro* des concrétions uratiques ;

2° Par le passage dans les reins l'urotropine qui était restée intacte dans le sang donne lieu à la formation de formaline qui communique à l'urine ses propriétés antiseptiques ;

3° Enfin l'urotropine est diurétique, mais d'une façon inconstante et variable.

Les doses massives de 6 et même 10 grammes sont très

bien supportées par l'homme ; la dose de 4 grammes par jour, même prolongée, ne cause aucune manifestation morbide chez les individus qui y sont soumis.

Action antiseptique. — Ce sont les deux propriétés diurétique et antiseptique de l'urotropine qui sont utilisées dans le traitement de la blennorragie. La diurèse est généralement augmentée d'une façon notable mais ce qui est particulièrement intéressant dans son action, ce sont les modifications antiseptiques de l'urine.

C'est à Nicolaïer que revient l'honneur d'avoir montré le premier les avantages très manifestes que l'on pouvait retirer au point de vue antiseptique de ce nouveau produit et ses données, d'abord timidement exprimées, furent confirmées d'une manière éclatante par toute la série de recherches entreprises sous son influence et une suite de travaux attestèrent non seulement les succès déjà signalés, mais encore d'autres applications plus ou moins utiles.

Dans son premier travail sur l'urotropine, Nicolaïer indique que l'addition de cette substance dans la proportion de 1 0/0 à divers milieux de culture (urine aseptique ou solution alcaline stérilisée de gélatine), avait pour effet de les rendre impropres au développement des microbes de la fermentation ammoniacale dont on les ensemence. Toutefois Nicolaïer constata que cette action antifermentescible ne s'exerçait pas à la température ordinaire, mais seulement si le milieu de culture était maintenu à une température de 37 degrés. Si ces mêmes milieux de culture avaient été préalablement stérilisés pendant dix minutes à la vapeur d'eau sous pression ou maintenus quelque temps à la température de 37 degrés, ils devien-

nent beaucoup moins favorables aux cultures. Le développement des microbes de la fermentation ammoniacale s'y effectue, mais il est considérablement ralenti.

Pour expliquer à la fois cette action antiseptique et ces différences dans l'action suivant la température, Nicolaïer émit une hypothèse que ses recherches ultérieures et celles de ses successeurs devaient confirmer. « Partant de cette donnée qu'en somme l'urotropine est un composé d'ammoniaque et d'aldéhyde formique, il avait eu, dès le début de ses recherches, l'intuition que les phénomènes observés ne pouvaient être dus qu'à un dégagement de vapeurs d'aldéhyde formique, dégagement qui fait défaut à la température ordinaire et ne se produit qu'à 37 degrés ou au-dessus. Or on sait de quel extraordinaire pouvoir antiseptique est douée cette aldéhyde. Sa présence, même en quantité infinitésimale (0 gr. 02 0/00 d'après Mosso et Paoletti) suffit pour empêcher absolument le développement des micro-organismes. » (Guiart).

Toujours d'après Nicolaïer, ce dégagement de l'aldéhyde formique, dans une solution ou dans l'urine urotropinisée, se produit sous l'influence des acides minéraux, des acides organiques faibles, l'acide urique, par exemple, et des sels acides, urates, phosphates monosodiques et cette production rapide à la température d'ébullition est plus lente à 37 degrés.

Le dégagement d'aldéhyde formique se produit aussitôt que l'urotropine arrive en contact avec l'urine, c'est-à-dire dans le rein, et le dégagement devient surtout important dans la vessie. Il est probable que l'aldéhyde formique une fois libre se combine en partie à nouveau avec

certaines substances contenues dans l'urine et ces combinaisons plus ou moins antiseptiques fourniraient plus tard un nouveau dégagement d'aldéhyde. Ce dégagement ne se produit vraisemblablement pas avant l'arrivée de l'urotropine dans les reins ; il est impossible d'en déceler la présence dans le sang après ingestion buccale, tandis qu'on peut en déceler la présence dans le sang d'animaux auxquels on a fait une injection sous-cutanée d'urotropine.

Les recherches et les hypothèses de Nicolaïer furent confirmées par de nombreux expérimentateurs. Citons seulement les travaux de Lœbisch (1). de Casper (2), Zanago (3), Citron (4), Cammidge (5), surtout Suter (6) qui dans un mémoire très important sur l'urotropine admet qu'une partie du médicament est décomposée en

---

1. Lœbisch. « Pyélite calculeuse traitée par l'urotropine. » *Wiener Klin. Woch.*, 1897.

« Influence de l'urotropine sur les putréfactions intestinales. » *Wiener med. Presse*, 1901.

2. Casper. « Propriétés et indications de l'urotropine. » *Deutsche medicinische Wochenschrift*, 1897.

« Observations cliniques et expérimentales sur l'urotropine. » *Monatsberichte über die Gesammleistungen auf dem Gebiete der krankheiten der Harn und Sexualapparates*, 1898.

3. Tanago. « Traitement médicamenteux de la diathèse urique. » *El siglo medico*, 1897.

4. Citron. « L'aldéhyde formique dans l'urine après usage de l'urotropine. » *Monatsberichte über die Gesammleistungen auf dem Gebiete der Krankheiten und sexualapparates*, 1898.

5. Cammidge. « Urotropine comme antiseptique urinaire. » *British med. Journal*, 1900, et *The Lancet*, 1901.

6. Suter. « L'urotropine. » *Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte*, 1901.

formaldéhyde et en ammoniaque dans le suc acide de l'estomac, mais il ne s'en dégage qu'une faible partie et il est douteux que l'aldéhyde ainsi dégagée serve à la désinfection de l'urine. La majeure partie se décompose dans l'appareil urinaire, mais, d'après Suter, seulement si l'urine est acide, l'alcalinité du milieu empêchant ou tout au moins diminuant la décomposition de l'urotropine.

Suter a également étudié l'action de l'urotropine sur les divers microbes d'infection des voies urinaires. Il expérimenta avec le staphylocoque blanc et doré, le proteus de Hauser, le bacillus aerogenes lactis, le streptocoque, le bacille d'Eberth, le coli-bacille. Ces différents microbes en présence de l'urotropine se comportèrent d'une façon à peu près identique. Cependant le développement du bacille d'Eberth était particulièrement retardé, tandis que le streptocoque et le coli-bacille offraient une résistance plus marquée.

Enfin comparant l'action de l'urotropine et celle des autres antiseptiques urinaires ; il conclut à la supériorité manifeste de l'urotropine. L'acide borique, l'acide benzoïque n'eurent aucun effet, seuls l'urotropine (1 gr.) et le salol (3 gr.) se montrèrent actifs, mais l'urotropine beaucoup plus que le salol. Suter en conclut que l'urotropine est l'antiseptique le plus puissant de l'appareil urinaire et il ajoute en même temps que c'est le plus inoffensif.

Ces conclusions furent vérifiées d'ailleurs par les travaux de Wannier (1) qui étudie, comme Suter l'étude composée

1. Wannier. « Etudes expérimentales sur l'action bactéricide de quelques antiseptiques. » *Centralblatt für die Krankheiten der Harn und sexualorgane*, 1901.

des différents antiseptiques urinaires et arrive aux conclusions suivantes :

1° L'acide borique, le gaïacol, la créosote, et le tannoforme, pris à l'intérieur même à haute dose, et l'acide benzoïque (0 gr. 60) par jour n'ont absolument aucune action ;

2° L'acide benzoïque à la dose de 3 à 6 grammes par jour empêche le développement du streptocoque, mais reste impuissant contre les autres bactéries ;

3° Le salol arrête la culture du streptocoque, retarde sensiblement celle du staphylocoque blanc et du proteus, n'influence pas sensiblement celle du staphylocoque doré, du coli-bacille et du bacille d'Eberth ;

4° L'urotropine enfin enraye presque complètement la pullulation de toutes les bactéries de l'urine, sauf du coli-bacille, encore celle-ci est elle très ralentie.

De toute cette série de recherches expérimentales entreprises sous l'influence de Nicolaïer nous pouvons conclure avec M. Guiart :

1° Que *l'urotropine est l'antiseptique par excellence de l'appareil urinaire*, incomparablement supérieur à tous les autres médicaments employés dans le même but ;

2° Qu'elle possède peut-être *par elle-même* cette propriété, mais qu'elle la doit bien plutôt à ce que, parvenue telle quelle dans l'appareil urinaire, elle y *dégage des vapeurs de formaldéhyde*. La recherche de cette substance dans l'urine a été positive, en effet, dans un assez grand nombre de cas et pour ceux où elle est restée négative, il y a lieu de tenir compte sans doute de la remarque si

intéressante faite par Vindevogel (1) : dans l'urine évacuée au fur et à mesure qu'elle est sécrétée, cet auteur n'a pas trouvé de formaline et, au contraire chez le même sujet, il en a constaté des proportions de plus en plus fortes suivant que l'urine avait plus longtemps séjourné dans la vessie. Cette particularité n'explique-t-elle pas très simplement nombre de faits en apparences contradictoires ;

3° Que le dégagement d'aldéhyde formique est manifestement *favorisé par la réaction acide du milieu*, mais que, loin d'être empêché, il est encore très actif dans un milieu de réaction alcaline.

Ces faits expérimentaux ont été confirmés par l'expérience clinique.

Employée dans les maladies des voies urinaires, l'urotropine, outre les modifications de l'urine, produit un adoucissement des douleurs.

Ehrmann, Nicolaïer, Posner, Cohn ont obtenu d'excellents résultats dans diverses maladies des voies urinaires.

Heubner (2) considère l'urotropine comme un excellent remède dans les maladies des voies urinaires et de la vessie d'origine gonorréique.

Dans la cystite due à une hypertrophie prostatique,

---

1. Vindevogel. « De l'urotropine. » *Annales de la Société des Sciences médicales de Bruxelles*, 1902.

Id. « Etude expérimentale et clinique des principaux litholitiques. » *Annales des maladies des organes génito-urinaires*, 1902.

2. Heubner, *Therapie der gegenwart*, 1899.

Ehrmann (1) a obtenu à l'aide de l'urotropine des résultats très favorables sans aucun traitement local de la vessie, traitement des plus difficiles et souvent insupportables pour les malades, en raison des grandes souffrances qu'il provoque.

Guiard (2) relate un grand nombre de cas d'infections diverses des voies urinaires, dans lesquels l'administration de l'urotropine amena une diminution et une cessation rapides des accidents infectieux.

Comme nous l'avons dit plus haut, des doses considérables sont supportées sans inconvénients. On a pu faire prendre 6 à 8 grammes en une seule fois et dans le traitement des affections urinaires par l'urotropine on peut prolonger la dose journalière de 1 gramme à 1 gr. 50 sans aucun trouble morbide du côté du tube digestif.

On n'a également jamais noté de troubles morbides du côté des reins et Heubner a observé des cas, dans lesquels on a reconnu avant le traitement les symptômes d'une maladie de rein, et dans lesquels celle-ci n'était pas aggravée.

Le salol

Le salol ou salicylate de phényle ou éther phénylsalicylique est une combinaison de soixante parties d'acide salicylique et de quarante parties de phénol.

Corps blanc, cristallisant en cristaux fins, un peu onc-

---

1. Ehrmann, *The therapeut.*, 1899.
2. Guiart. « Valeur thérapeutique de l'urotropine et de l'helmitol ». *Annales des maladies des organes génito-urinaires*, 1905.

tueux, le salol appartient par ses fonctions chimiques à la série aromatique.

Le salol non modifié par le suc gastrique se dédouble dans l'intestin en acide salicylique et en acide phénique, tous deux absorbables par la muqueuse intestinale. D'après les expériences de Von Nenki c'est à l'action du suc pancréatique qu'est dû ce dédoublement. Il se produit encore, mais plus lentement, et en minime quantité sous l'influence des microbes de l'intestin.

Cependant ce dédoublement est variable et inconstant, d'où la toxicité du salol est sujette à des variations suivant les individus et chez un même individu d'un jour à l'autre.

Certains auteurs ont pensé que les deux substances antiseptiques, par suite de leur élimination par les urines, influeraient favorablement sur la blennorragie.

Dreyfous (1), un des premiers, préconisa le salol dans le traitement de la blennorragie.

Pour lui le salol répond aux desiderata suivants :

1° Il forme la base d'une thérapeutique scientifique, rationnelle, des organes urinaires ;

2° Il a une efficacité spéciale dans une des affections des organes urinaires infectieuse par excellence, la blennorragie où le salol agit comme une injection phéno-salicylée qui pénètre bien plus intimement, plus universellement que toutes les injections intra-urétrales faites par les moyens chirurgicaux à notre portée.

---

1. Dreyfous. Communications à la Société médicale des hôpitaux. Séance du 12 novembre 1886.

Dans sa communication à la Société médicale des hôpitaux, Dreyfous relate sept observations de blennorragies traitées, les unes par le salol seul, les autres par le salol et les balsamiques. Il conclut de ses observations : « Le salol a une action non douteuse sur l'écoulement blennorragique. Cette action paraît due à ce que le salol rend l'urine aseptique et probablement antiseptique. Il agit donc comme une injection antiseptique sans présenter aucun des inconvénients des injections urétrales et d'une façon plus parfaite qu'aucune d'entre elles.

« Le salol employé seul a une réelle efficacité. Le traitement est bien supporté (sauf quelques bourdonnements à une dose élevée, 7 à 8 grammes, dose qu'il sera inutile, je crois, d'atteindre), produit comme résultat la diminution ou même la disparition de l'écoulement, qui reparaît quand on cesse le salol et la suppression de la douleur, qui reparaît également quand on cesse le médicament.

Il y a avantage cependant à employer simultanément le copahu et le cubèbe pour accélérer la guérison... Le salol peut avoir dans la thérapeutique de la blennorragie une action analgésique comparable, comme efficacité et rapidité, à celle du salicylate de soude dans le rhumatisme. Peut-être peut-il prévenir l'apparition du rhumatisme blennorragique. »

Enfin sur le mode d'action du salol Dreyfous dit :

« Il paraît démontré par les expériences de Nenki Lépine, Montange, que le salol se décompose dans l'intestin, sous l'influence du suc pancréatique en acide salicylique. Or tous les auteurs affirment que c'est sous la forme d'acide phénylsulfurique ou mieux de phényl-

sulfate de soude que l'acide phénique est éliminé par les reins. Il n'est pas démontré que le phénylsulfate de soude soit antiseptique... Le salol agirait donc comme l'acide salicylique lui-même, avec cette différence que l'acide salicylique est très mal toléré par les malades, tandis que le salol est supporté, même à une dose très élevée, d'une façon vraiment surprenante. »

Sans aller aussi loin que ne le faisait le promoteur de cette médication, nombre d'auteurs ont obtenu avec le salol des améliorations rapides des accidents blennorragiques.

Bazy a obtenu des résultats excellents chez les prostatiques et les rétrécis et les blennorragiés. Il donne le médicament à la dose de 4 grammes par jour, mais donne des doses moindres lorsque par suite de lésion rénale, l'élimination urinaire est insuffisante.

Mumford administrant 10 à 60 centigrammes, trois fois par jour, a guéri de nombreux écoulements blennorragiques.

Hirtz associe le salol au santal ou au copahu. Dans deux tiers des cas observés, il a obtenu des résultats remarquables, dans un tiers des cas aucune amélioration ne s'est produite.

Albarran cependant dénie au salol toute action antiblennorragique.

Ainsi donc, parmi les différentes substances utilisées dans le traitement interne, trois surtout, le santalol, l'urotropine et le salol paraissent avoir une influence particulièrement heureuse. M. le Dr Leprince a eu l'idée d'administrer simultanément ces trois médications, qui chacune isolément avait fait ses preuves, dans les proportions suivantes :

Salol.....	0,05
Urotropine.....	0,05
Santalol.....	0,20

Ces trois corps jouissent chacun de propriétés antiseptiques à des titres différents, et notamment de propriétés antigonococciques. De plus, chacun des trois corps apporte dans le mélange, outre ces propriétés communes aux trois médicaments, des propriétés qui lui sont propres, c'est-à-dire le santalol les propriétés balsamiques, l'urotropine et le salol leur action diurétique en même temps qu'analgésique. Ainsi est justifié le nom d' « Eumictine » que M. le Dr Leprince a donné à cette nouvelle association. De plus, les trois corps au lieu d'être enrobés dans de la gélatine comme les capsules ordinaires, sont enrobés dans des capsules de gluten. Ces capsules traversent l'estomac sans subir de modifications. Ce n'est que dans l'intestin que ces capsules se dissolvent sous l'influence des sucs intestinaux, on évite ainsi les actions morbides sur l'estomac.

Nous nous sommes livré sur ce produit à des expériences de laboratoire et à des essais thérapeutiques. Dans l'un et l'autre cas nous avons obtenu des effets très encourageants.

Au point de vue clinique nous avons surtout expérimenté sur des urétrites de femmes. Or chez la femme. l'urétrite donne lieu à des symptômes moins accentués, évolue d'une façon moins caractéristique et plus torpide que l'urétrite de l'homme. Cependant nous pouvons conclure que les phénomènes inflammatoires, cèdent rapidement au traitement, que la durée de séjour des femmes retenues à Saint-Lazare pour urétrite est sensiblement diminuée avec ce nouveau mode de traitement.

Nous avons administré ce médicament à quelques hommes atteints de blennorragie aiguë, mais il s'agissait de malade non hospitalisés que nous avons perdus de vue ; cependant nous avons deux observations très intéressantes, prises dans le service du Dr Queyrat à Ricord, de cystites hématuriques et de pyélo-néphrite au début, dans lesquelles une guérison tout à fait remarquable a été obtenue.

Ce médicament s'ordonne à la dose de six à douze capsules par jour. Nous avons généralement employé la dose de douze capsules ce qui fait que nous administrons chaque jour en deux prises.

0 gr. 60 de salol.
0 gr. 60 d'urotropine
2 gr. 40 de santalol.

Par conséquent des doses minimes de chacun de ces médicaments.

L'on sait que « le mélange des antiseptiques donne un total plus élevé que ne le ferait supposer la somme des composants » (Roger. *Les maladies infectieuses*), par con-

séquent avec de très faibles doses, nous avons obtenu des effets antiseptiques extrêmement puissants.

Cette médication présente en outre l'avantage de pouvoir traiter la blennorragie dès son début. La méthode antiphlogistique n'est « en réalité que l'expectation, fille des vieilles théories sur la spontanéité, la nature instinctive de l'inflammation, manifestation de la force organique qu'il valait mieux ne pas troubler ». (Augagneur.) En traitant la blennorragie dès son début, on supprime en grande partie la période douloureuse, on évite aussi par la désinfection des voies urinaires, la pullulation et le transport au lieu des microbes pathogènes.

Enfin la dose très faible des médicaments employés empêche toute action nocive sur les reins ou l'estomac. Dans aucune de nos observations nous n'avons observé de douleurs rénales ou d'albuminurie, jamais nous n'avons eu une raison quelconque de supprimer la médication.

CHAPITRE III

PARTIE EXPÉRIMENTALE (1)

Pour l'étude expérimentale de l'influence bactéricide de l'eumictine, nous avons procédé de la façon suivante :

On recueille les urines d'un sujet avant et six heures ou huit heures après l'ingestion de six capsules d'eumictine, soit après l'ingestion de

0 gr. 30 de salol
0 gr. 30 d'urotropine
0 gr. 20 de santalol.

Les urines sont filtrées avec le filtre Berkefeld immédiatement après l'émission. Puis chacun des deux échantillons d'urine est additionné en quantités déterminées à des bouillons de culture.

Ces bouillons de culture étaient : pour le gonocoque et le streptocoque, du bouillon additionné d'un volume égal de liquide ascitique. Pour le bacille d'Eberth et le staphylocoque, du bouillon ordinaire.

1. Les expériences que nous décrivons ici, ont été faites par nous sous la direction de M. le Dr Stassano qui a bien voulu mettre à notre disposition sa compétence en matière bactériologique.

A une première série de tubes contenant 10 centimètres cubes de bouillon, on ajoute 2 ou 3 centimètres cubes d'urine émise avant l'ingestion d'eumictine, puis à une autre série de tubes contenant la même quantité de bouillon de culture, on ajoute la même quantité d'urine émise après l'ingestion des capsules.

Ensuite ces différents milieux de culture additionnés d'urine chargée ou non des principes de l'eumictine, sont ensemencés à l'aide d'une anse de platine plongée dans une culture liquide, de façon à ensemencer autant que possible les milieux de culture d'une quantité sensiblement égale de culture et le tout est porté à l'étuve à 37 degrés.

Les effets les plus saillants ont été observés vis-à-vis du gonocoque et du bacille d'Eberth, mais surtout vis-à-vis du gonocoque :

Dans les milieux de culture additionnés d'urine chargée d'eumictine le développement du gonocoque se faisait plus tardivement que dans les milieux additionnés d'urine normale. Ce retard, que nous avons retrouvé dans toutes nos expériences, variait entre quelques heures et deux ou trois jours, quatre jours même dans une de nos expériences. Ces différences dans les retards observés tiennent vraisemblablement à ce que les urines n'ont pas toujours été recueillies dans les mêmes conditions, et aux mêmes heures.

Dans les cultures de bacille d'Eberth nous avons constaté un retard mais moins sensible.

En examinant dans les jours suivants les troubles produits par les microbes en suspension dans les milieux et

les dépôts au fond des tubes, on peut suivre la continuation de l'effet empêchant.

Nous nous proposons de rechercher dans des expériences ultérieures au bout de combien de temps le gonocoque perd sa vitalité dans les deux séries de bouillon de culture.

Dans nos premiers essais nous n'avons constaté aucune différence dans le développement du streptocoque et pour celui du staphylocoque, ni comme retard, ni comme quantité, ces microbes semblant se développer tout aussi bien et aussi rapidement dans les milieux additionnés ou non d'eumictine. Mais ceci tenait probablement à la facilité avec laquelle ces microbes se développent dans tous les milieux. Dans des expériences plus récentes, nous avons essayé de réduire au minimum la quantité d'ensemencement et nous avons constaté un certain degré d'effet empêchant qui est plus marqué pour le streptocoque.

Ces différentes expériences ne concordent pas absolument avec celles de Nicolaïer, de Suter, et en général de tous les auteurs qui ont étudié l'effet bactéricide de l'urotropine. Mais il importe de faire remarquer que ces différents expérimentateurs se servaient de quantités d'urotropine bien supérieures à celles que nous avons employées, puisque dans toutes les expériences que nous avons vues relater, l'on se servait d'une quantité d'urotropine d'au moins 1 gramme.

*
* *

Il serait intéressant de pouvoir déterminer, d'une façon précise, quelle est la part qui revient dans ces résultats à chacun des trois éléments constituants de l'eumictine.

Nous avons fait fabriquer des capsules de gluten de même forme et de même dimensions que les premières, renfermant un seulement des trois éléments et dans les mêmes proportions que celles qu'ils possèdent dans le mélange.

Nous avons pour cette deuxième série d'expériences, un nombre trop restreint de cas pour pouvoir conclure d'une façon précise. Ces expériences ont été faites comme les premières.

Le salol nous a paru avoir des effets particulièrement retardants sur le gonocoque. Le santalol et l'urotropine ont une action retardante mais, semble-t-il, moins considérable que celle du salol. D'une façon générale, avec aucun de ces trois corps nous n'avons obtenu, à beaucoup près, des effets retardants aussi manifestes qu'avec l'eumictine.

OBSERVATIONS [1]

OBSERVATION I

Urétrite aiguë

Blanche L..., dix-neuf ans.

Entrée le 25 février 1907.

Douleurs à la miction depuis huit jours. L'interrogatoire ne semble pas révéler l'existence d'une blennorragie antérieure.

A l'examen. — Méat éversé, très rouge, entouré de follicules péri-urétraux enflammés et suppurants. La pression de l'urètre fait sourdre une goutte jaune verdâtre.

L'introduction du spéculum est douloureuse.

La muqueuse du col utérin est rouge. Il y a un écoulement utérin abondant.

Rien d'appréciable du côté des glandes de Bartholin.

L'examen de la goutte urétrale révèle la présence de gonocoques nombreux.

Traitement. — Injections de permanganate, douze capsules d'eumictine.

Dès le deuxième jour du traitement, les douleurs à la miction cessent. L'écoulement urétral persiste très épais.

---

1. La majeure partie de ces observations ont été prises dans le service du Dr Jullien, à Saint-Lazare.

3 mars. — Goutte urétrale moins épaisse, le méat a repris son aspect normal mais les follicules péri-urétraux sont encore enflammés.

7 mars. — Goutte opaline légère, difficile à déceler, ne contenant plus de gonocoques.

13 mars. — La malade sort guérie.

La malade a été revue ultérieurement pour des accidents syphilitiques et n'a pas présenté de récidive gonococcique.

OBSERVATION II

Urétrite subaiguë

Julia D..., dix-neuf ans.

Entrée le 14 septembre.

Goutte urétrale opaline ne contenant pas de gonocoques

Ecoulement séro-purulent du col utérin.

Induration ancienne de la glande de Bartholin droite.

Traitée par l'eumictine.

Guérison complète le 22 septembre.

OBSERVATION III

Urétrite aiguë

Amélie C..., vingt-trois ans.

Ecoulement vulvaire et urétral verdâtre, très abondant, ayant déterminé un érythème marqué de la rainure interfessière, de la face interne des cuisses, du pourtour de l'anus dont les

plis sont gonflés et suintants avec petites ulcérations. Erosions de la face interne des petites lèvres.

L'orifice vulvaire des deux glandes de Bartholin est entouré d'une aréole rouge. La pression de la glande fait sourdre par l'orifice une certaine quantité de pus.

Les ganglions de l'aine sont tuméfiés et douloureux.

L'introduction du spéculum et du doigt est impossible. Gonocoques nombreux dans le pus urétral.

Traitée par l'eumictine.

6 septembre. — Pas de modifications de l'écoulement.

15 septembre. — L'écoulement a diminué, la goutte urétrale est encore épaisse et contient des gonocoques.

20 septembre. — Goutte grisâtre imperceptible. Plus de gonocoques. Amélioration de tous les symptômes énumérés ci-dessus.

27 septembre. — Encore une petite goutte.

10 octobre. — La malade sort guérie.

OSERVATION IV

Urétrite subaiguë

Marie F., dix-huit ans.

3 septembre. — Goutte urétrale opaline, ne contenant pas de gonocoques, mais les follicules péri-urétraux sont suintants et le produit de raclage révèle des gonocoques associés aux microbes d'infection secondaire.

10 septembre. — Amélioration très sensible. Encore une goutte difficile à déceler.

22 septembre. — Guérison complète.

OBSERVATION V

Urétro-vaginite

Henriette W., vingt et un ans.

19 mars. — Urétrite de moyenne intensité. La goutte urétrale contient des gonocoques.

Vaginite surtout marquée au niveau des culs-de-sac. Col très gros, très enflammé avec écoulement purulent.

25 mars. — L'urétrite paraît guérie, mais l'écoulement vaginal persiste. Le col est toujours très volumineux, très ectropionné.

2 avril. — Amélioration très sensible.

OBSERVATION VI

Urétrite légère

Yvonne V.., dix-neuf ans.

10 juin. — Goutte urétrale séreuse, ne contenant pas de gonocoque.

Col petit avec leucorrhée légère.

23 juin. — Guérison complète.

OBSERVATION VII

Urétro-vaginite

Marie C.., trente-deux ans.

31 juillet. — Ecoulements urétral, vulvaire et utérin. Col congestionné avec érosions.

24 août. — Guérison complète.

OBSERVATION VIII

Urétrite aiguë

Jeanne B..., vingt-quatre ans.

16 octobre 1906. — Urétrite marquée. Goutte purulente verdâtre dans laquelle l'examen bactériologique révèle la présence de gonocoques nombreux. Méat gonflé, rouge, fortement éversé. Cette urétrite paraît dater de quatre jours seulement.

Ecoulement séro-purulent des glandes de Bartholin. Rien au col.

Etat à peu près stationnaire jusqu'au 2 novembre. A partir de cette époque, la goutte devient blanchâtre, puis transparente.

19 novembre. — Léger suintement blanchâtre ne contenant plus de gonocoques.

25 novembre. — Guérison.

OBSERVATION IX

Urétrite subaiguë

Gabrielle C..., dix-sept ans.

28 mars. — Ecoulement purulent, jaune, épais, abondant, contenant des gonocoques associés à des microbes d'infection secondaire.

Rien ailleurs.

8 septembre. — Guérison.

OBSERVATION X

Urétrite légère

Marguerite C..., dix huit ans.

3 septembre. — Goutte jaunâtre sans gonocoques. Pas de douleurs à la miction.

Rien ailleurs.

8 septembre. — Guérison.

OBSERVATIOM XI

Urétrite légère

Jeanne G..., vingt-deux ans.

23 septembre. — Goutte blanchâtre, sans gonocoques, sans douleurs à la miction.

Ecoulement utérin assez marqué, sans modifications macroscopiques du col utérin.

30 septembre. — Guérison.

OBSERVATION XII

Urétrite aiguë

Blanche D..., dix huit ans.

10 avril. — Urétrite marquée. Gonocoques nombreux. Vaginite des culs-de-sac.

Macule gonorréique de Sænger bilatérale avec léger écoule-

ment purulent par la pression de la glande de Bartholin gauche.

15 avril. — L'écoulement urétral se fluidifie, ne contient plus de gonocoques.

23 avril. — Amélioration très notable, mais persistance d'un très léger degré de bartholinite.

29 avril. — Guérison complète.

OBSERVATION XIII

Urétrite aiguë

Marcelle M..., vingt-deux ans.

11 septembre. — Urétrite marquée, goutte purulente verdâtre.

Il n'y a jamais eu, d'après la malade, de douleurs à la miction.

Gonocoques nombreux dans le pus urétral.

Col ectropionné, écoulement utérin, abondant et purulent.

19 septembre. — A partir du 19 septembre la goutte urétrale est insignifiante.

La malade part guérie le 26 septembre.

OBSERVATION XIV

Urétrite-vaginite

Anna C.., vingt-huit ans.

29 mai. — Goutte urétrale légère, sans gonocoques.

L'introduction du spéculum est douloureuse.

Le vagin est rouge et suintant.

Excoriations péri anales.

Guérison complète le 18 juin.

OBSERVATION XV

Urétrite légère

Marguerite F..., vingt-six ans.

10 octobre. — Goutte urétrale opaline, ne contenant pas de gonocoques.

Rien ailleurs.

16 octobre. — Guérison complète.

OBSERVATION XVI

Urétrite légère

Jeanne C..., dix-huit ans.

10 juillet. — Ecoulement urétral muqueux, peu abondant, ne contenant pas de gonocoques.

16 juillet. — Guérison complète.

OBSERVATION XVII

Urétrite aiguë

Yonne M.., dix-huit ans.

20 novembre. — Ecoulement urétral assez abondant, contenant quelques gonocoques.

Il existe au niveau du érinée deux ou trois ulcérations profondes donnant un peu l'impression de chancre mou, mais les

résultats négatifs de l'examen bactériologique et l'intégrité des ganglions inguinaux font pencher pour l'hypothèse d'ulcérations gonococciques. D'ailleurs leur rapide guérison confirme ce dernier diagnostic.

27 novembre. — Amélioration notable.

6 décembre. — Guérison complète.

OBSERVATION XVIII

(Observation prise dans le service du Dr Queyrat.)

Cystite

D..., garçon de café.

Blennorragie datant du 14 juillet 1907.

Le malade fut traité au début de sa blennorragie, par de l'opiat de cubèbe et de copahu. Ce traitement fut continué quinze jours, puis le malade sort de l'hôpital et cesse tout traitement sauf quelques injections de permanganate pratiquées par le malade sans prescription médicale.

20 septembre. — Entre dans le service du Dr Queyrat, avec une cystite très marquée. Les mictions sont fréquentes, impérieuses, peu abondantes, très douloureuses. L'urine contient du pus et du sang en quantité notable.

Traité pendant huit jours avec 2 grammes d'urotropine par jour sans modifications très sensibles des phénomènes douleurs, sans modifications quantitatives du pus et du sang.

Soumis au traitement de l'eumictine, à la dose de douze capsules par jour, la diurèse augmente d'une façon notable en même temps que s'atténuent les phénomènes douloureux.

Dès le deuxième jour du traitement, les urines ne contiennent plus qu'une quantité insignifiante de sang. La quantité de pus émise diminue graduellement, les douleurs s'atténuent et en trois semaines les mictions reviennent à la normale.

OBSERVATION XIX

(Observation prise dans le service du Dr Queyrat.)

Cystite hématurique. — Pyélo-néphrite au début

R... D..., employé de commerce.

Ce malade, un mois après le début d'une blennorragie qui a été soignée par des tisanes émollientes puis du copahu et des irrigations de permanganate, est pris de pollakiurie douloureuse avec douleurs surtout marquées à la fin de la miction, envies impérieuses d'uriner. Les urines sont troubles.

Le malade entre à l'hôpital huit jours après le début de cette cystite.

Soigné d'abord par le salol, l'eau de Vichy, le régime lacto-végétarien.

Quatre jours après son entrée, le malade se plaint de douleur hypogastrique très vive et de douleurs lombaires bilatérales. Fièvre légère.

La quantité d'urine émise est à peine un litre. Les urines contiennent une forte proportion de pus et de sang. Elles ne s'éclaircissent pas complètement par le repos.

On soumet le malade au traitement par l'eumictine (douze capsules par jour), et on supprime tous les autres traitements, sauf le régime lacté.

La quantité d'urine émise augmente progressivement, atteint 2 litres. Les urines sont de moins en moins teintées de sang. Les douleurs cessent et en quinze jours, les urines reviennent à la normale.

Le malade sort guéri de sa cystite mais conserve une goutte matinale.

CONCLUSIONS

1° L'administration simultanée d'urotropine, de salol et de santalol nous paraît avoir une action manifeste dans le traitement de la blennorragie, qu'il s'agisse de blennorragie aiguë, de blennorragie chronique, ou d'infection des voies urinaires supérieures ;

2° Il est possible d'instituer cette médication dès les premières phases de la blennorragie et cette méthode de traitement a l'avantage de rendre toute l'étendue des voies urinaires moins favorables au développement du gonocoque et des microbes d'infection secondaire, de constituer, pour ainsi dire, une désinfection descendante de tout l'appareil urinaire ;

3° Enfin cette médication ne provoque de troubles ni du côté des reins, ni du côté de l'estomac et son emploi peut être prolongé sans inconvénients pour la santé générale.

Vu : le président de la thèse,
ROGER

Vu : le Doyen,
DEBOVE

Vu et permis d'imprimer :
le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Traité de Chirurgie de Duplay et Reclus. Articles de Forgue

Augagneur et Carle. — Précis des maladies vénériennes.

Lyon (G.). — Clinique Thérapeutique.

Pouchet. — Précis de Pharmacologie.

Manquat. — Traité de Thérapeutique.

Dictionnaire Dechambre.

Guiard. — Annales des maladies des organes génito-urinaires, 1905.

— Valeur Thérapeutique de l'urotropine et de l'helmitol.

Durand. — Thèse de Paris, 1874. Les santalacés.

Ducoudray. — Thèse de Paris, 1900. Le santalol β dans le traitement de la blennorragie.

Dreyfous. — Bulletin de la Société médicale des hôpitaux 1889.

Guerbet. — Compte rendu de l'Académie des sciences, 1900.

Imp. spéciale de la Librairie ROUSSET, 12, rue Monsieur-le-Prince, Paris.